SKRÓCONA INFORMACJA O PRODUKCIE LECZNICZYM: CABOMETYX

CABOMETYX 20 mg, 40 mg, 60 mg, tabletki powlekane. Skład jakościowy i ilościowy: CABOMETYX tabletki powlekane 20 mg. Każda tabletka powlekana zawiera (S)-jabłczan kabozantynibu w ilości odpowiadającej 20 mg kabozantynibu. Okrągłe żółte tabletki bez linii podziału, z wytłoczonym napisem „XL" po jednej stronie i „20" po drugiej stronie. Substancja pomocnicza o znanym działaniu. Każda tabletka powlekana zawiera 15,54 mg laktozy. CABOMETYX tabletki powlekane 40 mg. Każda tabletka powlekana zawiera (S)-jabłczan kabozantynibu w ilości odpowiadającej 40 mg kabozantynibu. Trójkątne żółte tabletki bez linii podziału, z wytłoczonym napisem „XL" po jednej stronie i „40" po drugiej stronie. Substancja pomocnicza o znanym działaniu. Każda tabletka powlekana zawiera 31,07 mg laktozy. CABOMETYX tabletki powlekane 60 mg. Każda tabletka powlekana zawiera (S)-jabłczan kabozantynibu w ilości odpowiadającej 60 mg kabozantynibu. Owalne żółte tabletki bez linii podziału, z wytłoczonym napisem „XL" po jednej stronie i „60" po drugiej stronie. Substancja pomocnicza o znanym działaniu. Każda tabletka powlekana zawiera 46,61 mg laktozy.
Wskazania do stosowania: Rak nerkowokomórkowy (RCC) Produkt leczniczy CABOMETYX w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego: - jako pierwsza linia leczenia dorosłych pacjentów z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka - u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF). Produkt leczniczy CABOMETYX w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów. Rak wątrobowokomórkowy (HCC) Produkt leczniczy CABOMETYX w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych uprzednio leczonych sorafenibem. Zróżnicowany rak tarczycy (DTC) Produkt leczniczy CABOMETYX w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy u dorosłych pacjentów z opornością na jod promieniotwórczy lub niekwalifikujących się do tej terapii, u których stwierdzono progresję choroby w czasie poprzedniego leczenia systemowego lub po jego zakończeniu. Guzy neuroendokrynne (NET) Produkt leczniczy CABOMETYX jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET) i trzustkowymi (pNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny.
Dawkowanie i sposób podawania: Leczenie produktem CABOMETYX powinien rozpocząć lekarz z doświadczeniem w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Dawkowanie: Produkty lecznicze CABOMETYX tabletki i kabozantynib w kapsułkach nie są równoważne biologicznie i nie należy ich stosować zamiennie. *Cabometyx w monoterapii* Zalecana dawka produktu CABOMETYX w RCC, HCC, DTC i NET wynosi 60 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu, w którym pacjent nie będzie już odnosić korzyści klinicznych z leczenia lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. *Produkt leczniczy CABOMETYX w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego RCC* Zalecana dawka produktu leczniczego CABOMETYX wynosi 40 mg raz na dobę w skojarzeniu z niwolumabem podawanym dożylnie w dawce 240 mg co 2 tygodnie **lub** 480 mg co 4 tygodnie. Leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności. Stosowanie niwolumabu należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności lub przez okres do 24 miesięcy u pacjentów bez progresji choroby (informacje na temat dawkowania niwolumabu podano w Charakterystyce Produktu Leczniczego [ChPL] niwolumabu). *Modyfikacja leczenia* Postępowanie w razie podejrzewanego działania niepożądanego produktu może wymagać czasowego przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki. Jeśli w monoterapii konieczne jest zmniejszenie dawki, zaleca się zmniejszyć ją do 40 mg na dobę, a następnie do 20 mg na dobę. Gdy CABOMETYX jest podawany w skojarzeniu z niwolumabem, zaleca się zmniejszenie dawki leku CABOMETYX do 20 mg raz na dobę, a następnie do 20 mg co drugi dzień (w ChPL niwolumabu podano zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania niwolumabu). Przerwanie podawania zalecane jest w przypadku toksyczności stopnia 3. lub wyższego wg kryteriów CTCAE lub też nietolerowanej toksyczności stopnia 2. Zmniejszenie dawki zalecane jest w przypadku zdarzeń, które w razie przedłużającego się utrzymywania, mogłyby stać się poważne lub nietolerowane. W razie pominięcia dawki przez pacjenta, pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki, jeśli do czasu przyjęcia kolejnej pozostało mniej niż 12 godzin. **Zalecane modyfikacje dawki produktu CABOMETYX w razie wystąpienia działań niepożądanych: Działanie niepożądane i ciężkość - Modyfikacja leczenia:** Działania niepożądane stopnia 1. lub stopnia 2., które są tolerowane i łatwo poddają się leczeniu - Modyfikacja dawki zwykle nie jest konieczna. W zależności od wskazań klinicznych można rozważyć leczenie wspomagające; Działania niepożądane stopnia 2., które nie są tolerowane i nie ustępują pomimo zmniejszenia dawki lub zastosowania leczenia podtrzymującego - Przerwać leczenie do czasu ustąpienia objawu niepożądanego do stopnia ≤1. Włączyć leczenie wspomagające w zależności od wskazań klinicznych. Rozważyć wznowienie leczenia w zmniejszonej dawce; Działania niepożądane stopnia 3. (z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych bez znaczenia klinicznego) - Przerwać leczenie do czasu ustąpienia objawu niepożądanego do stopnia ≤1. Włączyć leczenie wspomagające w zależności od wskazań klinicznych. Wznowić leczenie w zmniejszonej dawce; Działania niepożądane stopnia 4. (z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych bez znaczenia klinicznego) - Przerwać leczenie. Wdrożyć odpowiednią opiekę medyczną. Jeśli objaw niepożądany ustąpi do stopnia ≤1, wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. Jeśli objaw niepożądany nie ustąpi, trwale zakończyć leczenie; Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów z RCC leczonych produktem

CABOMETYX w skojarzeniu z niwolumabem. - -; Aktywność AlAT lub AspAT > 3-krotność GGN, ale ≤ 10-krotność GGN, jeśli jednocześnie poziom bilirubiny całkowitej nie jest ≥ 2-krotności GGN - Przerwać podawanie produktu leczniczego CABOMETYX i niwolumabu do czasu zmniejszenia się nasilenia tych działań niepożądanych do stopnia ≤ 1. W przypadku podejrzewania reakcji o podłożu immunologicznym można rozważyć podawanie kortykosteroidów (patrz ChPL dotycząca niwolumabu). Po uzyskaniu poprawy można rozważyć ponowne włączenie jednego leku lub sekwencyjne włączenie obu leków. W przypadku wznawiania leczenia niwolumabem należy zapoznać się z ChPL dotyczącą niwolumabu.; Aktywność AlAT lub AspAT > 10-krotności GGN lub > 3-krotności GGN, jeśli jednocześnie poziom bilirubiny całkowitej jest ≥ 2-krotność GGN - Należy definitywnie odstawić produkt leczniczy CABOMETYX i niwolumab. W przypadku podejrzewania reakcji o podłożu immunologicznym można rozważyć podawanie kortykosteroidów (patrz ChPL dotycząca niwolumabu). Uwaga: Stopnie toksyczności określone są zgodnie z kryteriami oceny Narodowego Instytutu Raka - National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 (NCI-CTCAE v.4). *Jednocześnie stosowane produkty lecznicze:* Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie produkty lecznicze, które są silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4; należy również unikać jednoczesnego, długotrwałego stosowania produktów leczniczych, które są silnymi induktorami izoenzymu CYP3A4. Należy rozważyć wybór alternatywnego, jednocześnie stosowanego produktu leczniczego, który ma minimalne działanie indukujące lub hamujące CYP3A4, bądź nie ma na niego żadnego wpływu. Szczególne populacje: *Pacjenci w podeszłym wieku:* Nie zaleca się określonej modyfikacji dawki w przypadku stosowania kabozantynibu u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat). *Rasa:* Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego w zależności od pochodzenia etnicznego pacjenta. *Zaburzenia czynności nerek:* Należy zachować ostrożność, stosując kabozantynib u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Nie zaleca się stosowania kabozantynibu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, ponieważ nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tego produktu leczniczego w tej grupie pacjentów. *Zaburzenia czynności wątroby:* Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na ograniczoną liczbę danych, nie ma zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugh). Zaleca się uważne monitorowanie ogólnego bezpieczeństwa takich pacjentów. Ze względu na brak doświadczenia klinicznego, kabozantynib nie jest zalecany w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugh). *Zaburzenia czynności serca:* Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat stosowania leku u pacjentów z zaburzeniem czynności serca. Nie ma konkretnych zaleceń dotyczących dawkowania. *Dzieci i młodzież:* Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kabozantynibu u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat. Aktualnie dostępne dane opisano w Charaktrystyce Produktu Leczniczego, ale nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania. Sposób podawania: Produkt CABOMETYX jest przeznaczony do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości, nie dzieląc ich ani nie rozkruszając. Należy pouczyć pacjentów, aby nie jedli niczego co najmniej przez 2 godziny przed przyjęciem i przez 1 godzinę po przyjęciu produktu CABOMETYX.

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Ponieważ większość działań niepożądanych występuje we wczesnej fazie leczenia, lekarz powinien starannie oceniać stan pacjenta przez pierwsze osiem tygodni leczenia, aby określić, czy konieczna jest modyfikacja dawki. Działania niepożądane, które na ogół występują wcześnie, obejmują hipokalcemię, hipokaliemię, małopłytkowość, nadciśnienie tętnicze, erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową (zespół ręka-stopa), białkomocz oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (ból brzucha, zapalenie błon śluzowych, zaparcie, biegunka, wymioty). Postępowanie w przypadku podejrzewania działań niepożądanych może wymagać czasowego przerwania lub zmniejszenia dawki kabozantynibu. Zmniejszenie dawki oraz przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych (AE) wystąpiły odpowiednio u 46–67% oraz 70–84% pacjentów leczonych kabozantynibem w badaniach klinicznych w monoterapii RCC (METEOR, CABOSUN), HCC (CELESTIAL), DTC (COSMIC-311) oraz NET (CABINET). U 9,4–33% pacjentów konieczne było dwukrotne zmniejszenie dawki. Mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki wynosiła 38–106 dni, a do pierwszego przerwania leczenia – 28–68 dni. W razie stosowania kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego RCC, zmniejszenie dawki oraz przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego wystąpiły odpowiednio u 54,1% oraz 73,4% pacjentów w badaniu klinicznym (CA2099ER). U 9,4% pacjentów konieczne było dwukrotne zmniejszenie dawki. Mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki wynosiła 106 dni, a do pierwszego przerwania leczenia 68 dni. Hepatotoksyczność Wśród pacjentów leczonych kabozantynibem często obserwowano nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej [AlAT], aminotransferazy asparaginianowej [AspAT] i zwiększone stężenie bilirubiny). Przed rozpoczęciem terapii kabozantynibem zaleca się przeprowadzenie badań czynności wątroby (AlAT, AspAT i bilirubina) i uważne monitorowanie tych parametrów w czasie leczenia. W przypadku pogorszenia się wyników tych badań, będącego prawdopodobnie konsekwencją leczenia kabozantynibem (tj. w sytuacji, gdy nie ma innej wyraźnej przyczyny), należy postępować zgodnie ze schematem modyfikacji dawkowania. Gdy kabozantynib był stosowany w skojarzeniu z niwolumabem, zwiększenie aktywności AlAT i AspAT 3. i 4. stopnia u pacjentów z zaawansowanym RCC odnotowywano częściej niż gdy kabozantynib był stosowany w monoterapii. Przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo w trakcie leczenia należy kontrolować aktywność enzymów wątrobowych. Należy przestrzegać wytycznych dotyczących postępowania w

przypadku obu leków (patrz Dawkowanie i sposób podawania; należy zapoznać się z ChPL niwolumabu). Zgłaszano rzadkie przypadki zespołu zanikających dróg żółciowych. Wszystkie przypadki wystąpiły u pacjentów, którzy otrzymywali inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych przed leczeniem kabozantynibem lub równocześnie z leczeniem kabozantynibem Kabozantynib eliminowany jest głównie drogą wątrobową. Należy uważniej monitorować ogólne bezpieczeństwo pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh), leczonych kabozantynibem, częściej rozwijała się encefalopatia wątrobowa. Nie zaleca się stosowania kabozantynibu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh). Encefalopatia wątrobowa W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) występowanie encefalopatii wątrobowej obserwowano częściej u osób otrzymujących kabozantynib niż w grupie placebo. Stosowanie kabozantynibu jest związane z występowaniem biegunki, wymiotów, zmniejszonego łaknienia i zaburzeń elektrolitowych. U pacjentów z HCC z zaburzoną czynnością wątroby takie niezwiązane z wątrobą działanie leku może być czynnikiem przyspieszającym rozwój encefalopatii wątrobowej. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych encefalopatii wątrobowej. Perforacje i przetoki U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano przypadki poważnych perforacji przewodu pokarmowego (GI) i przetok w obrębie przewodu pokarmowego, niekiedy zakończonych zgonem. Pacjenci z zapalną chorobą jelit (np. chorobą Leśniowskiego- Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, zapaleniem otrzewnej, zapaleniem uchyłków lub zapaleniem wyrostka robaczkowego), pacjenci z nowotworowym naciekiem przewodu pokarmowego lub pacjenci z powikłaniami zabiegu chirurgicznego w obrębie przewodu pokarmowego (szczególnie związanymi z opóźnionym lub niepełnym wygojeniem) powinni przejść dokładną ocenę przed rozpoczęciem leczenia kabozantynibem, a następnie powinni być ściśle monitorowani w kierunku objawów perforacji i przetok, w tym ropni i posocznicy. Pacjenci z uporczywą lub nawracającą biegunką w okresie leczenia mogą być zagrożeni wystąpieniem przetoki odbytu. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów, u których wystąpi perforacja lub przetoka w obrębie przewodu pokarmowego, która nie poddaje się leczeniu. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe Biegunka, nudności/wymioty, zmniejszone łaknienie i zapalenie/ból jamy ustnej to najczęściej zgłaszane działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego. Należy szybko wdrożyć odpowiednie leczenie, w tym leczenie wspomagające za pomocą leków przeciwwymiotnych, przeciwbiegunkowych lub zobojętniających kwas żołądkowy, aby zapobiec odwodnieniu, zaburzeniom elektrolitowym i zmniejszeniu masy ciała. W przypadku utrzymujących się lub nawracających znaczących działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego należy rozważyć wstrzymanie podawania produktu, zmniejszenie dawki lub całkowite przerwanie leczenia kabozantynibem. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, w tym przypadki zatorowości płuc oraz tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, niekiedy prowadzące do zgonu. Należy zachować ostrożność stosując kabozantynib u pacjentów z czynnikami ryzyka takich zdarzeń lub z takimi zdarzeniami w wywiadzie. W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) obserwowano przypadki zakrzepicy żyły wrotnej, w tym jeden śmiertelny, wśród osób otrzymujących kabozantynib. Pacjenci z zajęciem żyły wrotnej w wywiadzie zdawali się być bardziej narażeni na rozwój zakrzepicy żyły wrotnej. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów, u których wystąpi ostry zawał mięśnia sercowego lub inne klinicznie istotne powikłanie zakrzepowo-zatorowe. W badaniu CABINET częstość występowania żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) była wyższa w kohorcie pacjentów z guzami neuroendokrynnymi trzustki (pNET) i wynosiła 19%, w porównaniu do 3,8% w kohorcie z guzami neuroendokrynnymi pochodzenia pozatrzustkowego (epNET) u uczestników otrzymujących kabozantynib. Krwotok U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano przypadki ciężkiego krwotoku, niekiedy prowadzącego do zgonu. Pacjenci z ciężkim krwawieniem w wywiadzie przed leczeniem, powinni przejść dokładną ocenę przed rozpoczęciem przyjmowania kabozantynibu. Nie należy podawać kabozantynibu pacjentom z ciężkim krwotokiem lub ryzykiem krwotoku. W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) u osób otrzymujących kabozantynib częściej zgłaszano śmiertelne przypadki krwotoków niż w grupie placebo. Czynnikami ryzyka predysponującymi do wystąpienia ciężkiego krwotoku w populacji z zaawansowanym HCC mogą być naciekanie dużych naczyń krwionośnych przez nowotwór oraz obecność podstawowej /zasadniczej marskości wątroby, skutkującej żylakami przełyku, nadciśnieniem wrotnym i małopłytkowością. Z badania CELESTIAL wyłączono pacjentów przyjmujących jednocześnie leki przeciwzakrzepowe lub przeciwpłytkowe. Pacjenci z nieleczonymi lub niecałkowicie wyleczonymi żylakami przełyku z występującym krwawieniem lub z dużym ryzykiem krwawienia także zostali wyłączeni z udziału w badaniu. Z badania oceniającego stosowanie kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego RCC (CA2099ER) wyłączono pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe w dawkach terapeutycznych. Tętniak i rozwarstwienie tętnicy Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF u pacjentów z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania kabozantynibu należy starannie rozważyć to ryzyko, zwłaszcza u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie. Małopłytkowość W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL), w badaniu z udziałem pacjentów z DTC (COSMIC-311), a także w badaniu z udziałem pacjentów z NET (CABINET) obserwowano przypadki małopłytkowości i zmniejszenia liczby płytek krwi. W czasie leczenia kabozantynibem należy kontrolować liczbę płytek krwi i odpowiednio dostosować dawkę w zależności od stopnia nasilenia małopłytkowości. Powikłania związane z ranami U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano

powikłania związane z ranami. W miarę możliwości leczenie kabozantynibem należy przerwać co najmniej 28 dni przed planowanym zabiegiem chirurgicznym, w tym operacją dentystyczną lub inwazyjnym zabiegiem stomatologicznym. Decyzję o ponownym podjęciu leczenia kabozantynibem po zabiegu chirurgicznym należy podjąć w oparciu o kliniczną ocenę procesu gojenia się ran. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów z powikłaniami gojenia się ran, które wymagają interwencji medycznej. Nadciśnienie tętnicze U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano przypadki nadciśnienia tętniczego, w tym przełomów nadciśnieniowych. Po rozpoczęciu leczenia kabozantynibem, a szczególnie na wczesnych etapach leczenia należy regularnie, monitorować ciśnienie krwi w celu wykrycia nadciśnienia i w miarę potrzeby leczyć odpowiednią terapią przeciwnadciśnieniową. W przypadku uporczywego nadciśnienia, utrzymującego się mimo zastosowania leków przeciwnadciśnieniowych, należy wstrzymać podawanie kabozantynibu do czasu uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego, po czym można wznowić leczenie kabozantynibem w zmniejszonej dawce. Należy przerwać leczenie kabozantynibem, jeśli nadciśnienie jest ciężkie i utrzymuje się mimo zastosowanego leczenia przeciwnadciśnieniowego oraz zmniejszenia dawki kabozantynibu. Należy przerwać leczenie kabozantynibem w przypadku wystąpienia przełomu nadciśnieniowego. Martwica kości Podczas stosowania kabozantynibu obserwowano przypadki martwicy kości szczęki (ONJ, ang. osteonecrosis of the jaw). Badanie jamy ustnej należy wykonać przed rozpoczęciem stosowania kabozantynibu i okresowo podczas leczenia kabozantynibem. Pacjentów należy poinformować o zasadach higieny jamy ustnej. Jeśli to możliwe, leczenie kabozantynibem należy przerwać co najmniej 28 dni przed planowaną operacją dentystyczną lub inwazyjnymi zabiegami stomatologicznymi. Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących środki związane z ONJ, takie jak bisfosfoniany. Należy przerwać leczenie kabozantynibem w przypadku wystąpienia ONJ. Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano przypadki erytrodyzestezji dłoniowo- podeszwowej (PPES, zespół ręka-stopa). W razie ciężkiej PPES należy rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia kabozantynibem. Leczenie kabozantynibem w zmniejszonej dawce można wznowić, gdy PPES ustąpi do stopnia 1. Białkomocz U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano przypadki białkomoczu. W trakcie leczenia kabozantynibem należy regularnie monitorować zawartość białka w moczu. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów, u których wystąpi zespół nerczycowy. Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES, ang. posterior reversible encephalopathy syndrome). Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia tego zespołu u każdego pacjenta z obecnością wielu objawów, takich jak napady padaczkowe, ból głowy, zaburzenia widzenia, splątanie lub zaburzenia czynności psychicznych. U pacjentów z PRES należy przerwać leczenie kabozantynibem. Wydłużenie odcinka QT Kabozantynib należy ostrożnie stosować u pacjentów z wydłużeniem odcinka QT w wywiadzie, pacjentów, którzy przyjmują leki antyarytmiczne lub pacjentów z istotnymi współistniejącymi zaburzeniami krążenia, bradykardią lub zaburzeniem elektrolitów. Podczas przyjmowania kabozantynibu należy okresowo monitorować EKG oraz elektrolity w surowicy krwi (wapń, potas i magnez). Zaburzenia czynności tarczycy U wszystkich pacjentów zaleca się początkową ocenę czynności tarczycy w badaniach laboratoryjnych. Pacjenci z występującą wcześniej niedoczynnością lub nadczynnością tarczycy powinni być leczeni zgodnie ze standardową praktyką lekarską przed rozpoczęciem leczenia kabozantynibem. W czasie leczenia kabozantynibem wszystkich pacjentów należy uważnie obserwować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zaburzeń czynności tarczycy. Czynność tarczycy należy okresowo monitorować przez cały okres leczenia kabozantynibem. Pacjentów, u których rozwiną się zaburzenia czynności tarczycy, należy leczyć zgodnie ze standardową praktyką lekarską. Nieprawidłowe wyniki badań biochemicznych Stosowanie kabozantynibu powiązano ze zwiększoną częstością zaburzeń elektrolitowych (w tym hipo- i hiperkaliemii, hipomagnezemii, hipokalcemii, hiponatremii). U pacjentów z rakiem tarczycy przyjmujących kabozantynib przypadki hipokalcemii obserwowano z większą częstością i miały one większe nasilenie (w tym stopnia 3. i 4.) niż u chorych na inne typy nowotworów. Zaleca się monitorowanie parametrów biochemicznych w czasie leczenia kabozantynibem i wdrożenie odpowiedniej terapii zastępczej zgodnie ze standardową praktyką kliniczną, jeśli występuje taka konieczność. Przypadki encefalopatii wątrobowej u pacjentów z HCC mogą być konsekwencją zaburzeń elektrolitowych. W przypadku utrzymujących się lub nawracających znaczących zaburzeń należy rozważyć wstrzymanie podawania produktu, zmniejszenie dawki lub całkowite przerwanie leczenia kabozantynibem. Induktory i inhibitory izoenzymu CYP3A4 Kabozantynib jest substratem CYP3A4. Jednoczesne podawanie kabozantynibu z silnym inhibitorem CYP3A4, ketokonazolem, powodowało zwiększenie ekspozycji na kabozantynib w osoczu. Należy zachować ostrożność podając kabozantynib ze środkami, które są silnymi inhibitorami CYP3A4. Jednoczesne podawanie kabozantynibu z silnym induktorem CYP3A4, ryfampicyną, powodowało zmniejszenie ekspozycji na kabozantynib w osoczu. W związku z tym należy unikać długotrwałego podawania środków o silnym działaniu indukującym CYP3A4 razem z kabozantynibem. Substraty glikoproteiny P Kabozantynib okazał się być inhibitorem (IC_{50} = 7,0 μM), ale nie substratem działania transportującego glikoproteiny P (P-gp) w dwukierunkowym układzie testowym z wykorzystaniem komórek MDR1-MDCK (komórki psiej nerki Madin-Darby'ego z przeniesionym genem MDR1). W związku z tym kabozantynib może powodować zwiększenie stężenia w osoczu podanych jednocześnie substratów P-gp. Należy pouczyć pacjentów o konieczności zachowania ostrożności w razie przyjmowania substratów P-gp (np. feksofenadyny, aliskirenu, ambrisentanu, eteksylanu dabigatranu, digoksyny, kolchicyny, marawiroku, pozakonazolu, ranolazyny, saksagliptyny, sitagliptyny, talinololu, tolwaptanu) podczas leczenia

kabozantynibem. Inhibitory białka MRP2 Podanie inhibitorów MRP2 może spowodować zwiększenie stężenia kabozantynibu w osoczu. Z tego względu należy starannie rozważyć możliwość jednoczesnego stosowania inhibitorów MRP2 (np. cyklosporyny, efawirenzu, emtrycytabiny). Substancje pomocnicze *Laktoza* Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego. *Sód* Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletce, co znaczy, że uznaje się go za „wolny od sodu".

Działania niepożądane: *Kabozantynib w monoterapii* Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Najczęstsze ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem leku w populacji z RCC (występujące u ≥ 1% pacjentów) to zapalenie płuc, ból brzucha, biegunka, nudności, nadciśnienie tętnicze, zator, hiponatremia, zatorowość płucna, wymioty, odwodnienie, zmęczenie, astenia, zmniejszone łaknienie, zakrzepica żył głębokich, zawroty głowy, hipomagnezemia i erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (ang. PPES). Najczęstsze poważne działania niepożądane związane ze stosowaniem leku w populacji HCC (występujące u ≥ 1% pacjentów) to encefalopatia wątrobowa, astenia, zmęczenie, PPES, biegunka, hiponatremia, wymioty, ból brzucha i trombocytopenia. Najczęstsze poważne działania niepożądane związane ze stosowaniem leku w populacji z DTC (występujące u ≥ 1% pacjentów) to biegunka, wysięk opłucnowy, zapalenie płuc, zatorowość płucna, nadciśnienie tętnicze, niedokrwistość, zakrzepica żył głębokich, hipokalcemia, martwica kości szczęki, ból, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, wymioty i zaburzenia czynności nerek. Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego w populacji pacjentów z NET (o częstości występowania ≥1%) były: nadciśnienie tętnicze, zmęczenie, zatorowość płucna, wymioty, biegunka, nudności oraz zatorowość. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia (zgłaszanymi przez co najmniej 25% pacjentów) w populacjach RCC, HCC, DTC oraz NET były: biegunka, zmęczenie, nudności, zmniejszenie apetytu, zespół ręka-stopa (PPES) oraz nadciśnienie tętnicze.

Zestawienie działań niepożądanych: Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczym zestawie danych dotyczących pacjentów z RCC, HCC, DTC i NET leczonych kabozantynibem w monoterapii (n = 1355) lub po wprowadzeniu kabozantynibu do obrotu wymienione poniżej, są uporządkowane zgodnie z przyjętą w MedDRA klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Podane częstości obejmują wszystkie stopnie działań niepożądanych i zdefiniowane są następująco: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w obrębie każdej grupy częstości występowania wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Działania niepożądane leku (ang. ADRs) zgłaszane w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu leku do obrotu u pacjentów otrzymujących kabozantynib w monoterpaii: Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: *Często:* ropień, zapalenie płuc; Zaburzenia krwi i układu chłonnego: *Bardzo często:* niedokrwistość, małopłytkowość, *Często:* neutropenia, limfopenia; Zaburzenia endokrynologiczne: *Bardzo często:* niedoczynność tarczycy[*]; Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: *Bardzo często:* zmniejszenie łaknienia, hipomagnezemia, hipokaliemia, hipoalbuminemia, hipokalcemia, *Często:* odwodnienie, hipofosfatemia, hiponatremia, hiperkaliemia, hiperbilirubinemia, hiperglikemia, hipoglikemia; Zaburzenia układu nerwowego: *Bardzo często:* zaburzenie smaku, ból głowy, zawroty głowy, *Często:* neuropatia obwodowa[a] , *Niezbyt często:* drgawki, incydent naczyniowo-mózgowy, zespół odwracalnej tylnej encefalopatii; Zaburzenia ucha i błędnika: *Często:* szumy uszne; Zaburzenia serca: *Niezbyt często*: ostry zawał mięśnia sercowego; Zaburzenia naczyniowe: *Bardzo często*: nadciśnienie tętnicze, krwotok[b*], *Często:* zakrzepica żylna[c], niedociśnienie tętnicze, zatorowość, *Niezbyt często*: przełom nadciśnieniowy, zakrzepica tętnicza, zator tętniczy, *Częstość nieznana*: tętniak i rozwarstwienie tętnicy; Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: *Bardzo często:* dysfonia, duszność, kaszel, *Często:* zatorowość płucna, alergiczny nieżyt nosa, *Niezbyt często*: odma opłucnowa; Zaburzenia żołądka i jelit: *Bardzo często:* biegunka[*], nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, ból brzucha, niestrawność, *Często:* perforacja przewodu pokarmowego[*g], zapalenie trzustki, przetoka[*], refluks żołądkowo-przełykowy, guzki krwawnicze, ból w jamie ustnej, suchość w jamie ustnej, dysfagia, wzdęcia, *Niezbyt często:* ból języka; Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: *Często:* encefalopatia wątrobowa[*], *Niezbyt często:* cholestatyczne zapalenie wątroby; Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: *Bardzo często:* erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, wysypka[f], *Często:* świąd, łysienie, suchość skóry, zmiana koloru włosów, hiperkeratoza, rumień, *Częstość nieznana*: zapalenie naczyń skóry; Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej: *Bardzo często:* ból kończyn, bóle stawów, *Często*: skurcze mięśni, *Niezbyt często*: martwica kości szczęki; Zaburzenia nerek i dróg moczowych: *Często*: białkomocz; Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: *Bardzo często*: zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, astenia, obrzęki obwodowe; Badania diagnostyczne[d]: *Bardzo często*: zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności AlAT i AspAT w surowicy, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, *Często:* zwiększenie aktywności GGT, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia triglicerydów, zmniejszenie liczby krwinek białych, Urazy, zatrucia oraz powikłania po zabiegach: *Niezbyt często:* zaburzenia gojenia się ran[e]. [*] Patrz poniżej - Opis wybranych działań niepożądanych w celu dalszej charakterystyki; [a]W tym polineuropatia; neuropatia obwodowa, głównie o charakterystyce czuciowej; [b]W tym krwawienie z nosa jako najczęściej zgłaszane działanie niepożądane; [c] Zakrzepica żylna każdego typu, w tym zakrzepica żył głębokich;

[d]W oparciu o zgłoszone działania niepożądane; [e]Zaburzenia gojenia, powikłania w miejscu nacięcia i rozejście się brzegów rany;[f] Wysypka jest terminem zbiorczym obejmującym: zapalenie skóry, zapalenie skóry o typie trądzikowym, pęcherzowe zapalenie skóry, wysypkę złuszczającą, wysypkę rumieniową, wysypkę mieszkową, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę ze świądem oraz wykwity polekowe; [g] Zgłaszano przypadki zakończone zgonem.

Produkt leczniczy CABOMETYX w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego RCC

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa; Przed rozpoczęciem leczenia kabozantynibem w skojarzeniu z niwolumabem należy zapoznać się z ChPL niwolumabu. Aby uzyskać dodatkowe informacje o profilu bezpieczeństwa niwolumabu stosowanego w monoterapii należy zapoznać się z ChPL niwolumabu. Wyniki zebrane dla kabozantynibu podawanego w dawce 40 mg raz na dobę w skojarzeniu niwolumabem w dawce 240 mg co dwa tygodnie w leczeniu RCC (n = 320), z minimalnym okresem obserwacji 16,0 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi (≥ 1% przypadków) były: biegunka, infekcja płuc, zator tętnicy płucnej, zapalenie płuc, hiponatremia, gorączka, niewydolność nadnerczy, wymioty, odwodnienie. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (≥25%) były biegunka, zmęczenie, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, zapalenie jamy ustnej, bóle mięśniowo-szkieletowe, nadciśnienie, wysypka, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie apetytu, nudności, ból brzucha. Większość działań niepożądanych była łagodna do umiarkowanej (stopień 1 lub 2). Zestawienie działań niepożądanych Działania niepożądane zgłaszane w badaniu klinicznym kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem wymieniono poniżej zgodnie z przyjętą w MedDRA klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Podane częstości obejmują wszystkie stopnie działań niepożądanych i zdefiniowane są następująco: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w obrębie każdej grupy częstości występowania wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Działania niepożądane kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: *Bardzo często*: zakażenia górnych dróg oddechowych, *Często*: zapalenie płuc; Zaburzenia krwi i układu chłonnego: *Często*: eozynofilia; Zaburzenia układu immunologicznego: *Często*: nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna), *Niezbyt często*: reakcja nadwrażliwości związana z wlewem dożylnym; Zaburzenia endokrynologiczne: *Bardzo często*: niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, *Często*: niewydolność nadnerczy, *Niezbyt często*: zapalenie przysadki, zapalenie tarczycy; Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: *Bardzo często*: zmniejszenie apetytu, *Często*: odwodnienie; Zaburzenia układu nerwowego: *Bardzo często*: zaburzenia smaku, zawroty głowy, ból głowy, *Często*: polineuropatia obwodowa, *Niezbyt często*: autoimmunologiczne zapalenie mózgu, zespół Guillain Barré, zespół osłabienia mięśniowego; Zaburzenia ucha i błędnika: *Często*: szumy uszne; Zaburzenia oka: *Często*: zespół suchego oka, niewyraźne widzenie, *Niezbyt często*: zapalenie błony naczyniowej oka; Zaburzenia serca: *Często*: migotanie przedsionków, częstoskurcz, *Niezbyt często*: zapalenie mięśnia sercowego; Zaburzenia naczyniowe: *Bardzo często*: nadciśnienie, *Często*: zapalenie naczyń[a], *Niezbyt często*: zator tętniczy; Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: *Bardzo często*: dysfonia, duszność, kaszel, *Często*: zapalenie płuc, zatorowość płucna, krwawienie z nosa, wysięk opłucnowy; *Niezbyt często*: odma opłucnowa; Zaburzenia żołądka i jelit: *Bardzo często*: biegunka, wymioty, nudności, zaparcie, zapalenie jamy ustnej, ból brzucha, niestrawność, *Często*: zapalenie jelita grubego, zapalenie żołądka, ból jamy ustnej, suchość w ustach, hemoroidy, *Niezbyt często*: zapalenie trzustki, perforacja jelita cienkiego[b], glossodynia; Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: *Często*: zapalenie wątroby, *Częstość nieznana*: zespół zanikających dróg żółciowych[c]; Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: *Bardzo często*: zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, wysypka[d], świąd, *Często*: łysienie, sucha skóra, rumień, zmiana zabarwienia włosów, *Niezbyt często*: łuszczyca, pokrzywka, *Częstość nieznana*: zapalenie naczyń skóry; Zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej: *Bardzo często*: bóle mięśniowo-szkieletowe[e], ból stawów, skurcz mięśni, *Często*: zapalenie stawów, *Niezbyt często*: miopatia, martwica kości szczęki, przetoka; Zaburzenia nerek i dróg moczowych: *Bardzo często*: białkomocz, *Często*: niewydolność nerek, ostre uszkodzenie nerek, *Niezbyt często*: zapalenie nerek; Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: *Bardzo często*: uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk, *Często*: ból, ból w klatce piersiowej; Badania diagnostyczne[f]: *Bardzo często*: zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT, hipofosfatemia, hipokalcemia, hipomagnezemia, hiponatremia, hiperglikemia, limfocytopenia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, małopłytkowość, zwiększenie stężenia kreatyniny, niedokrwistość, leukopenia, hiperkaliemia, neutropenia, hiperkalcemia, hipoglikemia, hipokaliemia, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, hipermagnezemia, hipernatremia, zmniejszenie masy ciała, *Często*: zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, hipertriglicerydemia. Przedstawione powyżej częstości występowania działań niepożądanych nie mogą być w pełni przypisane kabozantynibowi, ale mogą również wynikać z choroby podstawowej lub być spowodowane niwolumabem stosowanym w skojarzeniu. [a] Zakrzepica to złożony termin obejmujący zakrzepicę żyły wrotnej, zakrzepicę żył płucnych, zakrzepicę płuc, zakrzepicę aorty, zakrzepicę tętniczą, zakrzepicę żył głębokich, zakrzepicę żył miednicy, zakrzepicę żyły głównej, zakrzepicę żył, zakrzepicę żył kończyn. [b] Notowano przypadki śmiertelne. [c] Z wcześniejszą lub jednoczesną ekspozycją na inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego. [d] Wysypka jest złożonym terminem obejmującym zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, wysypkę złuszczającą, wysypkę rumieniowatą, wysypkę pęcherzykową, wysypkę plamkową, wysypkę plamkowo-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę

świądową i wysypkę polekową. [e] Bóle mięśniowo-szkieletowe to złożony termin, który obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle szyi, bóle kończyn, bóle kręgosłupa. [f] Częstość wyników laboratoryjnych odzwierciedla liczbę pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego z wyjątkiem zmniejszenia masy ciała, zwiększenia stężenia cholesterolu we krwi i hipertriglicerydemii. Opis wybranych działań niepożądanych: Dane dotyczące następujących działań niepożądanych pochodzą od pacjentów, którzy otrzymywali produkt CABOMETYX, w monoterapii w dawce 60 mg raz na dobę doustnie w kluczowych badaniach u pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF), u nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC, u pacjentów z HCC poprzednio leczonych systemowo, u pacjentów z DTC z opornością na jod promieniotwórczy lub niekwalifikujących się do tej terapii, u których stwierdzono progresję choroby w czasie poprzedniego leczenia systemowego lub po jego zakończeniu, w postępujących guzach neuroendokrynnych (NET) po uprzednim leczeniu ogólnoustrojowym lub u pacjentów, którzy otrzymywali CABOMETYX w dawce 40 mg raz na dobę doustnie w skojarzeniu z niwolumabem w pierwszej linii zaawansowanego RCC. Perforacja przewodu pokarmowego W badaniu z udziałem pacjentów z RCC (METEOR), perforację przewodu pokarmowego zgłoszono u 0,9% (3/331) pacjentów z RCC leczonych kabozantynibem. Zdarzenia te miały stopień 2 lub 3. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 10,0 tygodni. W badaniu z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (CABOSUN), perforację przewodu pokarmowego zgłoszono u 2,6% (2/78) pacjentów leczonych kabozantynibem. Zdarzenia te miały nasilenie stopnia 4. i 5. W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) perforacje przewodu pokarmowego odnotowano u 0,9% (4/467) pacjentów otrzymujących kabozantynib. Wszystkie zdarzenia miały nasilenie stopnia 3. lub 4. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 5,9 tygodnia. W badaniu z udziałem pacjentów z DTC (COSMIC-311) perforację przewodu pokarmowego 4. stopnia zgłoszono u jednego pacjenta (0,6%) spośród pacjentów leczonych kabozantynibem i wystąpiła ona po 14 tygodniach leczenia. W badaniu z udziałem pacjentów z NET (CABINET) perforacje przewodu pokarmowego odnotowano u 1,3% (3/227) pacjentów leczonych kabozantynibem. Zdarzenia miały nasilenie stopnia 3., 4. i 5. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 21,6 tygodnia.bW przypadku stosowania w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego RCC (CA2099ER) częstość występowania perforacji przewodu pokarmowego wśród leczonych pacjentów wyniosła 1,3% (4/320). Odnotowano jedno zdarzenie 3. stopnia, dwa zdarzenia 4. stopnia i jedno zdarzenie 5. stopnia (prowadzące do zgonu). W programie badań klinicznych kabozantynibu wystąpiły przypadki perforacji, zakończone zgonem. Encefalopatia wątrobowa W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) przypadki encefalopatii wątrobowej (encefalopatia wątrobowa, encefalopatia, encefalopatia hiperamonemiczna) odnotowano u 5,6% (26/467) pacjentów otrzymujących kabozantynib; 2,8% z tych przypadków to zdarzenia o stopniu nasilenia 3. lub 4., a jeden (0,2%) o 5. stopniu nasilenia. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 5,9 tygodnia. W badaniu z udziałem pacjentów z NET (CABINET) encefalopatię wątrobową odnotowano u 0,9% (2/227) pacjentów otrzymujących kabozantynib. Odnotowano jedno zdarzenie stopnia 3. (0,4%); mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 14,3 tygodnia. Nie zgłoszono żadnych przypadków encefalopatii wątrobowej w badaniach dotyczących RCC (METEOR, CABOSUN i CA2099ER) ani w badaniu dotyczącym DTC (COSMIC-311). Biegunka W badaniu z udziałem pacjentów z RCC (METEOR), biegunkę odnotowano u 74% (245/331) pacjentów z RCC leczonych kabozantynibem; 11% z tych zdarzeń miało 3. lub 4. stopień nasilenia. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 4,9 tygodnia. W badaniu z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (CABOSUN) biegunkę odnotowano u 73% (57/78) pacjentów leczonych kabozantynibem; 10% z tych zdarzeń miało 3. lub 4. stopień nasilenia. W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) biegunkę odnotowano u 54% (251/467) pacjentów; 9,9% z tych zdarzeń miało 3. lub 4. stopień nasilenia. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 4,1 tygodnia. Biegunka prowadziła do: modyfikacji dawki u 84/467 (18%) pacjentów, wystąpienia przerw w podawania produktu u 69/467 (15%) pacjentów i do całkowitego przerwania leczenia u 5/467 (1%) pacjentów. W badaniu z udziałem pacjentów z DTC (COSMIC-311) biegunkę odnotowano u 62% pacjentów leczonych kabozantynibem (105/170); 7,6% z tych zdarzeń miało nasilenie 3.–4. stopnia. Biegunka prowadziła do zmniejszenia dawki i przerwania leczenia odpowiednio u 24/170 (14%) i 36/170 (21%) pacjentów. W badaniu z udziałem pacjentów z NET (CABINET) biegunkę odnotowano u 63% pacjentów leczonych kabozantynibem (144/227); zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 8,4% pacjentów, nie odnotowano zdarzeń stopnia 4. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń stopnia 3. wynosiła 5,1 tygodnia. W przypadku stosowania w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego RCC (CA2099ER) częstość występowania biegunki wśród leczonych pacjentów wyniosła 64,7% (207/320); zdarzenia 3–4 stopnia odnotowano u 8,4% (27/320) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wszystkich zdarzeń wyniosła 12,9 tygodnia. Opóźnienie w podaniu dawki lub zmniejszenie dawki odnotowano w przypadku 26,3% (84/320) pacjentów, a przerwanie leczenia – w przypadku 2,2% (7/320) pacjentów z biegunką. Przetoki W badaniu z udziałem pacjentów z RCC (METEOR), przetoki zgłoszono u 1,2% (4/331) pacjentów leczonych kabozantynibem, w tym przetoki odbytu u 0,6% (2/331) pacjentów leczonych kabozantynibem. Jedno zdarzenie miało stopień 3, pozostałe miały stopień 2. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 30,3 tygodnia. W badaniu z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (CABOSUN), nie zgłoszono żadnych przypadków przetok. W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) przetoki odnotowano u 1,5% (7/467) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 14 tygodni. W badaniu z udziałem pacjentów z DTC (COSMIC-311) przetoki (dwie odbytu i jedną przetokę

gardła) zgłoszono u 1,8% (3/170) pacjentów leczonych kabozantynibem. W badaniu z udziałem pacjentów z NET (CABINET) przetoki (dwie odbytu i jedną przetokę żółciową) zgłoszono u 1,3% (3/227) pacjentów leczonych kabozantynibem. Przetoki odbytu były zdarzeniem 1. i 3. stopnia, natomiast przetoka żółciowa była zdarzeniem stopnia 2. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 19,3 tygodnia. W przypadku stosowania w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego RCC (CA2099ER) częstość występowania przetoki wśród leczonych pacjentów wyniosła 0,9% (3/320); było to zdarzenie 1. stopnia. W programie badań klinicznych kabozantynibu wystąpiły przypadki przetok zakończone zgonem. Krwotok W badaniu z udziałem pacjentów z RCC (METEOR), częstość występowania ciężkich zdarzeń krwotocznych (stopnia ≥ 3.) u pacjentów z RCC leczonych kabozantynibem wynosiła 2,1% (7/331). Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 20,9 tygodnia. W badaniu z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (CABOSUN), częstość występowania ciężkich zdarzeń krwotocznych (stopnia ≥ 3) u pacjentów z RCC leczonych kabozantynibem wynosiła 5,1% (4/78). W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) ciężkie zdarzenia krwotoczne (stopnia ≥ 3) wystąpiły u 7,3% (34/467) pacjentów leczonych kabozantynibem. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 9,1 tygodnia. W przypadku stosowania w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego RCC (CA2099ER) częstość występowania krwotoku ≥ 3. stopnia wśród leczonych pacjentów wyniosła 1,9% (6/320). W badaniu z udziałem pacjentów z DTC (COSMIC-311) ciężkie zdarzenia krwotoczne (stopnia ≥ 3.) wystąpiły u 2,4% (4/170) pacjentów leczonych kabozantynibem. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 11,5 tygodnia. W badaniu z udziałem pacjentów z NET (CABINET) częstość ciężkich zdarzeń krwotocznych (stopnia ≥ 3.) wyniosła 1,8% (4/227) u pacjentów leczonych kabozantynibem. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 14,1 tygodnia.W programie badań klinicznych kabozantynibu wystąpiły przypadki krwotoków zakończone zgonem. Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES) W badaniach METEOR, CABOSUN, CA2099ER i CELESTIAL nie wystąpiły żadne przypadki PRES, jednakże zgłoszono PRES u jednego pacjenta w badaniu dotyczącym DTC (COSMIC-311) i u jednego pacjenta w badaniu z udziałem pacjentów z NET (CABINET). Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES) był również, choć rzadko, zgłaszany w innych badaniach klinicznych (u 2/4872 pacjentów; 0,04%). *Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych po zastosowaniu niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem w leczeniu RCC* W badaniach klinicznych, u wcześniej nieleczonych pacjentów z RCC, otrzymujących kabozantynib w skojarzeniu z niwolumabem stwierdzono większą liczbę przypadków zwiększenia aktywności AlAT (10,1%) i AspAT (8,2%) stopnia 3. i 4. w porównaniu do pacjentów z zaawansowanym RCC otrzymujących kabozantynib w monoterapii (w badaniu METEOR zwiększenie aktywności AlAT o 3,6% i AspAT o 3,3%). U pacjentów ze zwiększeniem aktywności AlAT i AspAT stopnia ≥2 mediana czasu do wystąpienia wynosiła 10,1 tygodnia (zakres: 2 do 106,6 tygodnia; n=85). U pacjentów ze zwiększeniem aktywności AlAT i AspAT stopnia ≥2 powrót do stopnia 0-1 wystąpił u 91% z medianą czasu do ustąpienia objawów wynoszącą 2,3 tygodnia (zakres: 0,4 do 108,1^{+} tygodnia). Spośród 45 pacjentów ze zwiększeniem aktywności AlAT lub AspAT stopnia ≥2., którzy otrzymali ponownie kabozantynib (n=10) lub niwolumab (n=10) w monoterapii lub leczenie skojarzone (n=25), ponowne zwiększenia aktywności AlAT lub AspAT stopnia ≥2. stwierdzono u 4 pacjentów otrzymujących kabozantynib, 3 pacjentów otrzymujących niwolumab i 8 pacjentów otrzymujących niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem. *Niedoczynność tarczycy* W badaniu z udziałem pacjentów z (METEOR) częstość występowania niedoczynności tarczycy wyniosła 21% (68/331). W badaniu z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (CABOSUN) częstość występowania niedoczynności tarczycy wśród pacjentów z RCC leczonych kabozantynibem wyniosła 23% (18/78). W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) częstość występowania niedoczynności tarczycy wśród pacjentów leczonych kabozantynibem wyniosła 8,1% (38/467), a zdarzeń 3. stopnia – 0,4% (2/467). W badaniu z udziałem pacjentów z DTC (COSMIC-311) częstość występowania niedoczynności tarczycy wyniosła 2,4% (4/170). W badaniu z udziałem pacjentów z NET (CABINET) niedoczynność tarczycy odnotowano u 26% (59/227) pacjentów leczonych kabozantynibem, przy czym wszystkie zdarzenia miały stopień 1.–2.Wszystkie przypadki były stopnia 1.–2. i żaden nie wymagał modyfikacji leczenia. W przypadku stosowania w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego RCC (CA2099ER) częstość występowania niedoczynności tarczycy wśród leczonych pacjentów wyniosła 35,6% (114/320). *Dzieci i młodzież* W badaniu ADVL1211, oceniającym ograniczone zwiększanie dawki kabozantynibu u dzieci i młodzieży z nawracającymi lub opornymi na leczenie guzami litymi, w tym z guzami OUN, odnotowano zwiększoną częstość występowania następujących zdarzeń: zwiększenie aktywności AspAT (bardzo często; 76,9%), zwiększenie aktywności AlAT (bardzo często; 71,8%), zmniejszenie liczby limfocytów (bardzo często; 48,7%), zmniejszenie liczby neutrofili (bardzo często; 35,9%) i zwiększenie stężenia lipazy (bardzo często; 33,3%) u wszystkich pacjentów we wszystkich grupach (niezależnie od stosowanej dawki) uwzględnionych w populacji, w której oceniano bezpieczeństwo stosowania (N = 39), w porównaniu z dorosłymi. Zwiększona częstość występowania tych preferowanych terminów (PTs) dotyczy działań niepożądanych dowolnego oraz 3. i 4. stopnia. Zgłoszone działania niepożądane są jakościowo zgodne z uznanym profilem bezpieczeństwa kabozantynibu w populacji osób dorosłych. Niewielka liczba uczestników uniemożliwia jednak jednoznaczną ocenę tendencji i częstości występowania oraz dalsze porównanie z uznanym profilem bezpieczeństwa kabozantynibu. W badaniu ADVL1622, w którym oceniano stosowanie kabozantynibu u dzieci i młodych dorosłych wyodrębniono następujące grupy pacjentów z guzami litymi: mięsak Ewinga, mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy, mięsaki tkanek miękkich inne niż mięśniakomięsak

prążkowanokomórkowy (NRSTS), kostniakomięsak, guz Wilmsa i inne rzadkie guzy lite (kohorta niestatystyczna), profil bezpieczeństwa kabozantynibu u dzieci i młodych dorosłych we wszystkich grupach był porównywalny z profilem obserwowanym u osób dorosłych leczonych kabozantynibem. U dzieci z otwartymi płytkami wzrostu podczas leczenia kabozantynibem obserwowano poszerzenie nasad. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych: Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL - 02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl **Podmiot odpowiedzialny**: Ipsen Pharma, 70 rue Balard, 75015 Paris, Francja. Informacji o leku udziela**:** IPSEN Poland Sp. z o.o., ul. Chmielna 73, 00-801 Warszawa, tel.: (22) 653 68 00. **Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** EU/1/16/1136/002, EU/1/16/1136/004, EU/1/16/1136/006 wydane przez Komisję Europejską. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania. Lek dostępny w ramach programu lekowego. Przed zastosowaniem należy zapoznać się z zatwierdzoną Charakterystyką Produktu Leczniczego.
Data ostatniej aktualizacji Charakterystyki Produktu Leczniczego: 23.07.2025 r.